

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje v skladu s pogoji za dovoljenje za promet z zdravilom in spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Mifepristone Linepharma in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Indikacija za zdravilo Mifepristone Linepharma, odobrena v okviru prvotnega postopka z medsebojnim priznavanjem, je „*umetne prekinitve poteka intrauterine nosečnosti v okviru zaporedne uporabe v kombinaciji z analogom prostaglandina (gemeprostrom ali mizoprostolom) do 63. dneva amenoreje*“. Odobreno odmerjanje je 200 mg zdravila mifepristone v enem peroralnem odmerku, ki mu po 36 do 48 urah sledi vaginalna uporaba 1 mg gemeprosta, analoga prostaglandina.

Vloga za zdravilo Mifepristone Linepharma 200 mg tablete je hibridna vloga v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES, z zdravilom Mifegyne 200 mg tablete kot referenčnim zdravilom. Zdravilo Mifepristone Linepharma se ne odmerja enako kot referenčno zdravilo Mifegyne. V primerjavi z zdravilom Mifegyne, ki se lahko uporabi v visokem odmerku 600 mg ali nižjem odmerku 200 mg, je za zdravilo Mifepristone Linepharma odobren le nižji odmerek 200 mg. Zdravilo je trenutno odobreno na Švedskem, Danskem, Finskem, Islandiji in Norveškem.

Trenutni povzetek glavnih značilnosti zdravila za referenčno zdravilo mifepristone priporoča 600 mg mifepristona, nato pa po 36 do 48 urah 400 µg misoprostola peroralno ali 1 mg gemeprosta vaginalno za prekinitev nosečnosti do 49. dneva amenoreje. Alternativno je odobreno tudi odmerjanje 200 mg zdravila mifepristone v enkratnem odmerku, če mu po 36 do 48 urah sledi vaginalna uporaba 1 mg gemeprosta, analoga prostaglandina. Razlog za to alternativo je dejstvo, da je kombinacija 200 mg zdravila mifepristone s peroralnim misoprostolom povezana z možnim višjim tveganjem za nadaljevanje nosečnosti, pri vaginalni uporabi 1 mg gemeprosta pa so številne študije pokazale močno delovanje prostaglandina tudi v kombinaciji z nižjim odmerkom zdravila mifepristone.

Med postopkom ponovne uporabe je Francija izpostavila možno resno tveganje za javno zdravje, saj biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom za C_{max} ni bila dokazana. V naslednjem napotitvenem postopku usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila v humani medicini (CMDh) ni dosegla soglasja, zato je CMDh zadevo predložila odboru CHMP v okviru napotitvenega postopka v skladu s členom 29(4).

Klinična dokumentacija, ki jo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil v podporo tej vlogi v skladu s členom 10(3), vključuje klinične podatke in podporne farmakokinetične podatke v obliki dveh študij biološke enakovrednosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o klinični učinkovitosti in varnosti iz dveh študij, opravljenih z zdravilom Mifepristone Linepharma v Mehiki in Avstraliji. Klinična preskušanja so izvedli v sodelovanju z dvema organizacijama, ki sta zdravilo dali velikemu številu žensk.

- Organizacija Gynuity Health Projects je v Mehiki izvedla študijo v skladu z dobro klinično prakso, v kateri je sodelovalo 1000 žensk (odprta, neprimerjalna, prospektivna študija v več centrih z zdravilom mifepristone 200 mg, ki mu je po 24–48 urah sledila bukalna uporaba misoprostola 800 µg za prekinitev nosečnosti do vključno s 63. dnem). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil pregled in povzetek teh študij. Stopnja uspešnosti je bila 97,3 %, kar je primerljivo s študijami, o katerih poročajo v objavljeni literaturi. S preučevanim režimom uporabe niso bili povezani resni neželeni dogodki.

- Druga organizacija (Marie Stopes International Australia) je vzpostavila izobraževalni program pred izvajanjem študije v Avstraliji v okviru programa pooblaščenih predpisovalcev (Authorised Prescriber Program) Uprave za terapevtske proizvode (Therapeutic Goods Administration, TGA). Imetnik

dovoljenja za promet z zdravilom je predložil predhodno objavo za 1 343 žensk. Ta program še poteka in od 1. septembra 2009 do 30. junija 2011 je bilo zdravljenju izpostavljenih 12 830 žensk. Ženske so izpolnjevale kriterije za peroralno zdravljenje z 200 mg zdravila Mifepristone Linepharma, ki mu je sledilo 800 µg misoprostola, če je nosečnost trajala 63 dni amenoreje ali manj. V celotni populaciji je bila stopnja učinkovitosti (popolni splav brez potrebe po dodatnem kirurškem posegu) 96,7 %. Za 12 830 žensk, ki so v okviru tega programa prejele to zdravilo, sta bili učinkovitost in varnost te metode pričakovani iz kliničnih študij, o katerih so poročali v literaturi. Rezultati teh preskušanj so pokazali zelo visoko stopnjo uspešnosti in nič nepričakovanih neželenih dogodkov. Stopnjo uspeha bi zmanjšalo le dejstvo, da je bila za nadaljevanje zdravljenja uporabljena bukalna oblika misoprostola in ne vaginalna oblika gemeprosta (kot predlaga trenutna vloga), zato so bili rezultati za CHMP pomirjujoči.

Imetnik dovoljenja za promet je predložil tudi podporne farmakokinetične podatke v obliki dveh študij biološke enakovrednosti. Študiji biološke enakovrednosti sta bili izvedeni z zdravilom Mifegyne (odobrenim v EGP) in zdravilom Mifeprex (odobrenim v ZDA) kot referenčnima zdraviloma.

Biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom (Mifegyne) je bila dokazana za AUC, medtem ko je bil Cmax nekoliko nad običajnim razponom sprejemljivosti 80–125 % (razmerje Cmax (90-odstotni IZ) je bil 114,4 (103,33–126,66)). Na podlagi rezultatov iz 2 kliničnih študij in ob upoštevanju, da se zdravilo Mifepristone Linepharma uporabi le enkrat in kot enkratni odmerek, je bil CHMP mnenja, da višji Cmax ne vpliva na varnost ali učinkovitost zdravila Mifepristone Linepharma.

CHMP je opomnil tudi, da je študija z zdravilom Mifeprex dokazala biološko enakovrednost za AUC in za Cmax.

Na podlagi zgoraj navedenega in ob upoštevanju nekoliko povišanega Cmax je CHMP mnenja, da se ne sme uporabiti odmerka zdravila Mifepristone Linepharma, višjega kot 200 mg, kar je treba jasno navesti v informacijah o zdravilu, opraviti pa je treba tudi prospektivno opazovalno študijo z namenom oceniti priporočila za predpisovanje zdravila Mifepristone Linepharma za zgodnjo prekinitev nosečnosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal s spremembami poglavja 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavja 3 navodila za uporabo, ki jih je predlagal CHMP.

Kot je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v času napotitvenega postopka CMDh, je protokol prospektivne opazovalne študije za ocenitev priporočil za predpisovanje zdravila Mifepristone Linepharma za zgodnjo prekinitev nosečnosti v okviru napotitvenega postopka pregledal CHMP. Ta protokol je bil zasnovan tako, da dodatno zagotovi varnost in učinkovitost zdravila. Vendar pa je CHMP izrazil nekaj preostalih skrbi glede potrebnih raziskav o možnem tveganju uporabe zdravila mifepristone, ki ni v skladu z odobrenimi indikacijami, bodisi z uporabo previsokih odmerkov ali v kombinaciji z drugim analogom prostaglandina in ne z vaginalno uporabo gemeprosta. CHMP je izpostavil tudi nekaj opomb, specifičnih za metodologijo, kot so reprezentativnost predpisovalcev zdravila, velikost vzorca in vključitveni kriteriji. Zato je CHMP mnenja, da je treba pred začetkom kliničnega preskušanja pristojnim nacionalnim organom predložiti revidiran protokol za dokončno potrditev, kar je pogoj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Sklep

Za zdravilo Mifepristone Linepharma je bila vložena hibridna vloga. Odmerjanje se razlikuje od referenčnega zdravila Mifegyne. V primerjavi z zdravilom Mifegyne, ki se lahko uporabi kot visok odmerek 600 mg ali nizek odmerek 200 mg, je bil za zdravilo Mifepristone Linepharma v okviru prvega vala postopka z medsebojnim priznavanjem odobren le nižji odmerek 200 mg, ki je predlagan tudi za ponovno uporabo postopka z medsebojnim priznavanjem.

Ob upoštevanju, da se zdravilo Mifepristone Linepharma uporabi le enkrat kot enkratni odmerek 200 mg, je CHMP mnenja, da predloženi klinični podatki podpirajo, da nekoliko višji C_{max} ne vpliva na varnost in učinkovitost zdravila Mifepristone Linepharma.

Vendar pa CHMP meni, da višjega odmerka zdravila Mifepristone Linepharma kot 200 mg ni dovoljeno uporabiti, kar je treba v informacijah o zdravilu jasno navesti. Kot pogoj za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom je treba izvesti prospektivno opazovalno študijo z namenom oceniti priporočila za predpisovanje zdravila Mifepristone Linepharma za zgodnjo prekinitev nosečnosti. CHMP je mnenja, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pred začetkom kliničnega preskušanja pristojnim nacionalnim organom predložiti revidiran protokol za dokončno potrditev.

Na podlagi zgoraj navedenega CHMP meni, da je splošni profil učinkovitosti in varnosti za zdravilo Mifepristone Linepharma v zadostni meri dokazan v predloženih študijah, in je zato sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Mifepristone Linepharma za navedeno indikacijo „*umetna prekinitev poteka intrauterine nosečnosti v okviru zaporedne uporabe v kombinaciji z analogom prostaglandina (gemeprostom ali mizoprostolom) do 63. dneva amenoreje*“ pozitivno.

Podlaga za pozitivno mnenje v skladu s pogoji za dovoljenje za promet z zdravilom in spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval obvestilo o napotitvenem postopku, ki jo je sprožila Francija v skladu s členom 29(4) Direktive Sveta 2001/83/ES.
- Odbor je preučil vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, da obravnava možno resno tveganje za javno zdravje, zlasti učinkovitost in varnost režima 200 mg odmerjanja zdravila Mifepristone Linepharma.
- Odbor je menil, da so predložene študije dokazale splošno učinkovitost in varnost zdravila.
- CHMP meni, da višjega odmerka kot 200 mg zdravila Mifepristone Linepharma ni dovoljeno uporabiti, kar je treba v informacijah o zdravilu jasno navesti. Dodatno je treba izvesti prospektivno opazovalno študijo z namenom oceniti priporočila za predpisovanje zdravila Mifepristone Linepharma za zgodnjo prekinitev nosečnosti.
- Odbor je zato sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji uporabe zdravila Mifepristone Linepharma za navedene indikacije ugodno.

je CHMP priporočil, da se odobri dovoljenje za promet z zdravilom pod pogojem upoštevanja priporočila za varno in učinkovito uporabo zdravila, navedenega v Prilogi IV, pri čemer so spremenjena poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo navedena v Prilogi III zdravila Mifepristone Linepharma in povezana imena (glejte Prilogo I).